Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. N. Henning

Zur Frage der sogenannten infektionsallergisch-rheumatischen Polyserositis

Tierexperimentelle, immunologische und histologische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Dietrich Leis
aus Fürth/Bay.

1963

1964 № 4

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. med. G. Theissing
Referent: Professor Dr. med N. Henning
Tag der mündlichen Prüfung: 30. Sep. 1963

Med. exp. 9: 335–340 (1963)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. N. Henning) und aus der Staatl. Bakteriol. Untersuchungsanstalt Erlangen (Direktor: Dr. F. Legler)

Zur Frage der sogenannten infektionsallergisch-rheumatischen Polyserositis

Tierexperimentelle, immunologische und histologische Untersuchungen

Von F. Scheiffarth, F. Legler, H. Götz und D. Leis

Klinische Beobachtungen (1, 2, 4, 5, 6, 9, 11, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 25) wie auch tierexperimentelle Untersuchungen (3, 7, 10, 12, 13, 14) mit definierten Bakterienantigenen, hier insbesondere dem Tuberkuloseerreger, haben die Möglichkeit nahegelegt, daß die Entstehung einer Polyserositis auf dem Wege einer Infektallergie, wohl unter der Voraussetzung einer gewissen Organotropie, pathogenetisch gedeutet werden kann. Allerdings sind diese Beobachtungen in der Literatur nur sehr vereinzelt, wie überhaupt das Krankheitssyndrom der Serositis relativ selten beobachtet wird. Bei Durchsicht des eigenen klinischen Krankengutes seit 1946 (21, 22) fiel auf, daß im Verein mit rheumatischen Prozessen häufiger als bekannt eine Mitbeteiligung des Perikards, der Pleura und des Peritoneums, wie selbstverständlich auch der Gelenksynovia aufgezeigt werden konnte. In den vorliegenden Studien sollte mit definierten Streptokokkenantigenen im Tierversuch verfolgt werden, ob unter Berückschtigung einer bestimmten Versuchsanordnung eine rheumatische Polyserositis imitiert werden kann.

Tiermaterial, Versuchsanordnung und Methodik

Tiermaterial:

Für die vorliegenden Studien wurden 7 Kaninchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2000 g in Versuch genommen. 3 von diesen Kaninchen wurden mit einer Aufschwemmung von β-hämolysierenden Streptokokken der

Eingegangen: 30. September 1963.

Gruppe A des Stammes S 84, 3 weitere mit einer solchen des Stammes D 1056 (ebenfalls Gruppe A) sensibilisiert. Künftig werden erstere als Gruppe A, letztere als Gruppe B bezeichnet. Ein Tier diente unbehandelt zur Kontrolle.

Versuchsanordnung:

Bei beiden Gruppen (A und B) wurden jeweils vor Versuchsbeginn, nach 3 Wochen, weiteren 2 Wochen, weiteren 3 und nochmals weiteren 2 Wochen folgende serologischen Untersuchungen vorgenommen:

1. Gesamteiweißbestimmung.
2. Papierelektrophorese.
3. Antistreptolysintiterbestimmung.
4. Agardiffusionstest nach Ouchterlony auf präzipitierende Antikörper.

Der Injektionsmodus erfolgte in der Weise, daß in steigender Dosierung für beide Antigene, beginnend mit 0,2 ml der jeweiligen Bakterienaufschwemmung (s. u.), subcutan injiziert wurde. Im einzelnen wurden zunächst nach der ersten Injektion von 0,2 ml, am 3. Tag danach 0,6 ml und nach einem Intervall von 2 Tagen 1,0 ml jedem Kaninchen der jeweiligen Gruppe subcutan verabreicht. Nach einem weiteren injektionsfreien Intervall von 3 Tagen wurde die erste Serumkontrolle abgenommen und unmittelbar anschließend eine Reinjektion von je 1 ml der entsprechenden Antigensuspension je einem Kaninchen jeder Sensibilisierungsgruppe (A und B) intraperitoneal, einem weiteren intrapleural und dem dritten jeder Gruppe intraartikulär injiziert. Danach wurden die Tiere ca. 14 Tage ohne Behandlung beobachtet. Da in diesem Zeitraum typische Veränderungen (Aszites, Pleuraerguß und Gelenkserguß) an den Tieren nicht auffällig waren, wurde eine neue Injektionsreihe mit den entsprechenden Antigenen angeschlossen. Diesmal wurden die subcutanen Injektionen mit einer Dosis von 0,6 ml begonnen und täglich um 0,2 ml gesteigert. Insgesamt umfaßte diese Injektionsserie pro Tier und Gruppe 10 Einzelinjektionen. Nach einem Intervall von 10 Tagen erfolgte wiederum die intraperitoneale, intrapleurale und intraartikuläre Reinjektion nach unmittelbar vorangegangener Serumkontrolle. Schließlich wurden alle Tiere 10 Wochen nach Versuchsbeginn nochmals kontrolliert.

Folgende Organe wurden histologisch untersucht:

Leber mit Serosa
Lunge mit Pleura
Myokard, Endokard und Epikard
Milz
Niere
Gelenksynovia.

Methoden:

1. Gesamteiweißbestimmung. Die Gesamteiweißbestimmung erfolgte nach der Biuretmethode nach *Weichselbaum.*

2. Papierelektrophorese. Die Papierelektrophorese wurde nach den Angaben von *Grassmann* und *Hannig* ausgeführt (8).

3. Agardiffusionstest nach *Ouchterlony* (16) auf präzipitierende Antikörper.

4. Antistreptolysin-Titerbestimmungen nach der Methode von *Scheiffarth und Legler* (23).

Ergebnisse

Antistreptolysintiterverläufe.

Die Ergebnisse der ASL-Reaktion bei den verschiedenen Tieren und zu den verschiedenen Zeitpunkten zeigte unter der vorliegenden Versuchsanordnung keinen faßbaren Titeranstieg. Eine Ausnahme bildet ein Tier, das allerdings schon vor Behandlung einen erhöhten Titerwert zeigte. Es zeigen sich keine Unterschiedlichkeiten sowohl unter den Tiergruppen als auch bei den verschiedenen Kontrollen.

Serumeiweißuntersuchungen.

Auch hier haben sich keine tiefgreifenden Veränderungen gegenüber normalen Werten ergeben, d. h. es konnten im Verlaufe des Versuchs keine auffälligen Veränderungen in der Konstellation der Serumeiweißkörper erfaßt werden.

Beobachtung der Tiere selbst und histologische Untersuchung der Organe.

Die Beobachtungen an den Tieren selbst waren insgesamt wenig ergiebig, d. h. es konnten weder Zeichen eines gestörten Wohlbefindens (etwa Rückgang der Freßlust, Gewichtsabnahme oder Einschränkung der Aktivität) noch objektiv faßbare Zeichen einer Ergußbildung (Dyspnoe, Aszites, Gelenkschwellungen oder Einschränkung der Beweglichkeit) beobachtet werden. Vereinzelt traten an Injektionsstellen bohnengroße Knötchen auf, die sich histologisch als subcutane Abszesse erwiesen.

Bei der Untersuchung der eingangs aufgeführten Organe der Versuchstiere war makroskopisch in keinem Fall eine pathologische Veränderung festzustellen. Die histologische Untersuchung ergab, abgesehen von einer geringgradigen trüben Schwellung der Herzmuskelfasern, ebenfalls keine besonderen Auffälligkeiten.

Diskussion

Es darf angenommen werden, daß das Polyserositissyndrom im Gefolge eines bakteriellen Infektes auf dem Boden einer hyperergischen Reaktionslage der entsprechenden serösen Häute pathogenetisch erklärbar ist. Dies zeigt sich besonders in der von der Humanpathologie her bekannten Korrelation zwischen antigenen Faktoren und geweblich gebundenen spezifischen Antikörpern

bzw. adäquaten morphologischen Phänomenen. Aus der tierexperimentellen Pathologie ist bekannt, daß Sensibilisierungs- und Reinjektionsversuche mit bakteriellen Erregern nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen bis zu einem gewissen Grade das Bild einer Polyserositis zu provozieren vermögen. So gelingt es z. B. im Falle der Tuberkulose (13) und in Einzelfällen mit Faktoren von Streptokokkenantigenen (7, 12) Befunde zu erzeugen, die einem Serositis- bzw. Polyserositissyndrom entsprechen. Allerdings finden sich in der Literatur gerade für die experimentelle rheumatische Serositis sehr widerspruchsvolle Angaben.

Die eigenen hier vorliegenden Untersuchungen mit 2 verschiedenen Stämmen β-hämolysierender Streptokokken der Gruppe A, von denen zumindest der eine (D 1056) nachweislich als kaninchenpathogen galt, der andere Verwendung findet bei der routinemäßigen Herstellung des Streptolysin O, haben in keiner Weise zu entsprechenden Veränderungen an den serösen Häuten geführt. Dabei war bereits auffällig, daß während der Sensibilisierungsphase der Kaninchen eindrucksvolle Immunisierungseffekte, wie Antistreptolysintiteranstieg, Veränderungen der Eiweißkörper oder gar Nachweis von Präzipitinen, nicht in Erscheinung traten. In der Annahme, daß es sich bei den möglicherweise dennoch gebildeten Antikörpern um sessile Antikörper handelt, wurden nach einer bestimmten Behandlungsphase Reinjektionen in die Peritonealhöhle, Pleurahöhle sowie in Gelenke verabreicht. Daß auch hier kein Effekt im Sinne einer lokalen infektallergischen Reaktion auftrat, wie dies durch die histologischen Befunde bewiesen wurde, stellt eine ausschließlich infektallergische Genese der Polyserositis in Zweifel. Es ist eher anzunehmen, daß es sich bei der Entstehung eines Polyserositissyndroms um ein komplexes Geschehen handelt, wobei der Antransport des sensibilisierenden Agens, etwa auf dem Lymphwege, Permeabilitätsstörungen auf dem Boden vorangegangener toxischer Einwirkungen des Antigens, Störungen des onkotischen Drucks im Zusammenhang mit einer Dysproteinämie sowie lokale Faktoren, etwa organgebundene Stoffwechselstörungen, oder aber eine allgemein erhöhte mesenchymale Reaktionsbereitschaft im Sinne einer allergischen Diathese, bei der Entstehung einer Polyserositis zusammenwirken müssen. Dies erhellt um so mehr, als man auf Grund klinischer Erfahrungen ein Polyserositissyndrom erst nach langer Krankheitsphase zu objektivieren und darüber hinaus relativ selten zu fassen vermag.

Zusammenfassung

Es wurden insgesamt 6 Kaninchen mit 2 verschiedenen Stämmen β-hämolysierender Streptokokken der Gruppe A sensibilisiert und nach einer bestimmten Phase intraperitoneal, intrapleural und intraartikulär reinjiziert. Dabei waren weder lokal (makroskopisch und histologisch) noch im Serum pathologische Veränderungen zu fassen. Die Ergebnisse wurden unter Berücksichtigung des einschlägigen Schrifttums diskutiert.

Summary

Six rabbits were sensitized with two strains of group A beta-haemolytic streptococci; the same strains were then reinjected intraperitoneally, intrapleurally and intra-articularly after a certain time. No pathological findings were observed either locally with the naked eye and histologically or by means of methods for determining serum protein changes. The results are discussed in relation to the relevant literature.

Résumé

6 lapins ont été sensibilisés avec 2 souches différentes de streptocoques β hémolytiques du groupe A et au bout d'un temps donné, ils ont été réinjectés par voie péritonéale, pleurale et articulaire. A la suite de ce traitement, aucune altération pathologique n'a été trouvée, ni localement à l'examen macroscopique et microscopique, ni par les méthodes capables d'apprécier les modifications des protides du sérum.

Literatur

1. *Acheson, R. M.:* Tuberculous Polyserositis. Quart. J. Med. *25:* 616 (1956).
2. *Alphonse, P.* et *Wacker, T.:* A propos de polysérosites. Helv. med. Acta *13:* 366 (1946).
3. *Böhmig, R. Z.:* Die anatomische Stellung der rheumatischen Herzklappenerkrankungen. Z. Rheumaforsch. *11:* 92 (1952).
4. *Coburn, A. F.:* The continuous association of poverty with intensity of rheumatic manifestations. Amer. J. med. Sci. *240:* 687 (1960).
5. *Dörner, M.; Enderlin, M.; Spiegelberg, H.* und *Miescher, P.:* Klinik und Serologie des visceralen Lupus erythematodes. Dtsch. med. Wschr. *86:* 378 (1961).
6. *Glanzmann, E.:* Hdb. d. Kinderheilkunde, Bd. I; 4. Aufl., p. 399 (Springer, Berlin 1942).
7. *Gram, H. G.* und *Böhmig, R.:* Experimentelle Untersuchungen mit Fraktionen der Leibessubstanzen der A-Streptokokken. Z. ImmunForsch. *119:* 1 (1960).
8. *Grassmann, W.* und *Hannig, K.:* Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filtrierpapier. Dtsch. med. Wschr. *76:* 333 (1951).

9. *Gsell, O.:* Zur Klinik der pleuritis exsudativa (mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung zu Tuberkulose und Lebensaltern). Beitr. Klin. Tuberk. *75:* 46 (1930). — Beitr. Klin. Tuberk. *75:* 701 (1930).
10. *Henning, N.* und *Scheiffarth, F.:* Die Kollagenkrankheiten und das Problem der Autosensibilisierung. Dtsch. med. Wschr. 133 (1960).
11. *Jaccard, G.:* Pleuritis; in Handb. Inn. Med. IV/4, pp. 300 ff. (Springer, Berlin 1956).
12. *Klinge, F.:* Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. Erg. allg. Path. path. Anat. *27:* 1 (1933).
13. *Koch, R.:* Über bakteriologische Forschung. 10. internationaler medizinischer Kongreß. Dtsch. med. Wschr. 756 (1890).
14. *Letterer, E.:* Allgemeine Pathologie (Thieme, Stuttgart 1959).
15. *Miescher, P.:* Immune and autoimmune mechanisms, Rap. III, p. 537 (Flammarion, Paris 1958).
16. *Ouchterlony, O.:* Diffusion-in-gel methods for immunological analyses, Progr. Allergy, Vol. 5, pp. 1-78 (Karger, Basel/New York 1958).
17. *Palacio, J.:* Tratamiento de las poliserositis con cortisona. Pren. méd. argent. 34/I, 2 (1947).
18. *Reeves, R. L.:* The cause of acute pericarditis. Amer. J. med. Sci. *225:* 34 (1953).
19. *Rich, A. R.:* The Pathogenesis of Tuberculosis, 2nd ed. (Springfield 1951).
20. *Rolly, F.:* Der akute Gelenkrheumatismus (Springer, Berlin 1920).
21. *Scheiffarth, F.:* Pathogenetische Faktoren der Polyserositis. Regensb. Jb. ärztl. Fortbild. *10:* 1 (1962).
22. *Scheiffarth, F.; Frenger, W.* und *Wagner, C.:* Über die viscerale Symptomatologie der chronischen Polyarthritis. Med. Welt *45:* 2321 (1961).
23. *Scheiffarth, F.* und *Legler, F.:* Serologische und klinische Erfahrungen mit der Antistreptolysinreaktion bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus. Ärztl. Wschr. *660* (1951).
24. *Schölmerich, P.:* Erkrankungen des Perikards; in Handb. Inn. Medizin IX/2, p. 1035 ff (Springer, Berlin 1960).
25. *Staehlin, R.:* Pleuraerkrankungen; in Handb. Inn. Medizin (Springer, Berlin 1914).

Adresse der Autoren: Prof. Dr. F. Scheiffarth, Dr. H. Götz und Dr. D. Leis, Medizinische Klinik und Poliklinik, Krankenhausstr. 12, Dr. F. Legler, Wasserturmstraße 5, *8520 Erlangen* (Deutschland).

Lebenslauf

Am 19. 1. 1937 wurde ich, Dietrich Otto Leis, als drittes Kind des Amtsgerichtsrates Eugen Leis und seiner Ehefrau Grete Leis, geb. Ammon in Nürnberg geboren.

Im Herbst 1943 trat ich in die Volksschule in Ludwigstadt (Ofr.) ein und setzte deren Besuch im Frühjahr 1945 in Fürth/Bay. fort, wohin meine Mutter nach Kriegsende verzog. In dieser Zeit erreichte uns die Nachricht, daß mein Vater bei Stalingrad gefallen war.

Im Herbst 1947 trat ich in das Humanistische Gymnasium in Fürth/Bay. ein, wo ich im Juli 1956 die Reifeprüfung bestand.

Nach zwei Semestern Elektrotechnik an der Technischen Hochschule München begann ich das Medizinstudium im Wintersemester 1957/58 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, wo ich 1958 das Vorphysikum, 1960 das Physikum und im Juli 1963 das medizinische Staatsexamen ablegte.